PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tygacil 50 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Tygacila od 5 ml sadrži 50 mg tigeciklina. Nakon pripreme, 1 ml sadrži 10 mg tigeciklina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju (prašak za infuziju).

Narančasti „kolačić" ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tygacil je indiciran u odraslih i u djece starije od osam godina za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- kompliciranе infekcije kože i mekih tkiva, isključujući infekcije dijabetičkog stopala (vidjeti dio 4.4);
- kompliciranе intraabdominalne infekcije.

Tygacil se može primjenjivati samo u situacijama kada alternativni antibiotici nisu prikladni (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli
Preporučena doza je početna doza od 100 mg, nakon čega slijedi 50 mg svakih 12 sati tijekom 5 do 14 dana.

Djeca i adolescenti (od 8 do 17 godina)
Djeca u dobi od 8 do < 12 godina: 1,2 mg/kg tigeciklina svakih 12 sati u venu do maksimalne doze od 50 mg svakih 12 sati tijekom 5 do 14 dana.

Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina: 50 mg tigeciklina svakih 12 sati tijekom 5 do 14 dana.

Trajanje terapije ovisi o težini, mjestu infekcije te o kliničkom odgovoru bolesnika.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nema potrebe za prilagodbom doze u bolesnika s blagim do umjereno teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A i Child Pugh B).

U bolesnika (uključujući i pedijatrijske bolesnike) s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C), potrebno je smanjiti dozu tigeciklina za 50 %. Doza u odraslih bolesnika treba se smanjiti na 25 mg svakih 12 sati nakon udarne doze od 100 mg. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) treba liječiti oprezno i kontrolirati s obzirom na terapijski odgovor (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Tygacila u djece mlađe od 8 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Tygacil se ne smije primjenjivati u djece ispod 8 godina starosti zbog promjene boje zubi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Tigeciklin se primjenjuje isključivo kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 60 minuta (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6). Tigeciklin treba po mogućnosti primjenjivati u infuziji trajanja 60 minuta u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Za upute o pripremi i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji su preosjetljivi na tetraciklinsku skupinu antibiotika mogu biti preosjetljivi i na tigeciklin.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U kliničkim ispitivanjima s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva, kompliciranim intraabdominalnim infekcijama, infekcijama dijabetičkog stopala, bolničkom pneumonijom i ispitivanjima rezistentnih patogena, opažena je brojčano veća stopa smrtnosti među bolesnicima koji su primali tigeciklin u odnosu na one koji su primali usporedni lijek. Uzrok ovih nalaza ostaje nepoznat, no ne može se isključiti slabija djelotvornost i sigurnost primjene u odnosu na ispitivane usporedne lijekove.

Superinfekcije

U kliničkim ispitivanjima provedenima na bolesnicima s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom, poremećeno zacjeljivanje kirurških rana povezano je sa superinfekcijom. Bolesnika u kojeg je prisutno poremećeno zacjeljivanje potrebno je često kontrolirati kako bi se uočila superinfekcija (vidjeti dio 4.8).

Čini se da su bolesnici koji razviju superinfekcije, osobito bolničku pneumoniju, povezani sa slabijim ishodima. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati s obzirom na razvoj superinfekcija. Ako se ustanovi žarište infekcije različito od kompliciranе infekcije kože i mekih tkiva ili kompliciranе intraabdominalne infekcije nakon uvođenja liječenja tigeciklinom, potrebno je razmotriti uvođenje

alternativnog antibakterijskog liječenja koje se pokazalo djelotvorno u liječenju specifičnog tipa prisutne infekcije (ili više njih).

Anafilaksija

Pri primjeni tigeciklina prijavljene su anafilaksija / anafilaktoidne reakcije, potencijalno opasne za život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Zatajenje jetre

U bolesnika koji su liječeni tigeciklinom prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre pretežno kolestatskog tipa, uključujući neke slučajeve zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. Iako se zatajenje jetre može javiti u bolesnika liječenih tigeciklinom zbog drugih osnovnih bolesti ili istovremene primjene drugih lijekova, potrebno je razmotriti mogući doprinos tigeciklina (vidjeti dio 4.8).

Tetraciklinski antibiotici

Glicilciklinska skupina antibiotika strukturno je slična tetraciklinskoj skupini antibiotika. Tigeciklin može imati slične nuspojave slične tetraciklinskoj skupini antibiotika. Takve reakcije uključuju fotosenzibilnost, pseudotumor velikog mozga, pankreatitis te antianabolički učinak koji dovodi do porasta dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), azotemije, acidoze i hiperfosfatemije (vidjeti dio 4.8).

Pankreatitis

Uz liječenje tigeciklinom može se razviti akutni pankreatitis, koji može biti ozbiljan (učestalost: manje često) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu akutnog pankreatitisa u bolesnika koji primaju tigeciklin, a koji razvijaju kliničke simptome, znakove ili laboratorijske poremećaje koji upućuju na akutni pankreatitis. Većina prijavljenih slučajeva razvila se nakon najmanje jednog tjedna liječenja. Slučajevi su prijavljeni u bolesnika bez poznatog čimbenika rizika za pankreatitis. Bolesnici se obično oporave nakon prekida terapije tigeciklinom. U slučajevima sumnje na razvijeni pankreatitis treba uzeti u obzir prekid terapije s tigeciklinom.

Koagulopatija

Tigeciklin može produljiti kako protrombinsko vrijeme (PV), tako i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). Osim toga, kod primjene tigeciklina prijavljena je hipofibrinogenemija. Stoga je potrebno prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja tigeciklinom pratiti parametre koagulacije krvi poput protrombinskog vremena ili nekog drugog prikladnog koagulacijskog testa, uključujući mjerenje razine fibrinogena u krvi. Preporučuje se poseban oprez u ozbiljno oboljelih bolesnika i u bolesnika koji uzimaju i antikoagulanse (vidjeti dio 4.5).

Osnovne bolesti

Iskustvo s primjenom tigeciklina u liječenju infekcija u bolesnika s teškim osnovnim bolestima je ograničeno.

U kliničkim ispitivanjima s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva (engl. *complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI), najčešći oblik infekcije u bolesnika koji su liječeni tigeciklinom bio je celulitis (58,6 %), a potom slijede veliki apscesi (24,9 %). U ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s teškom osnovnom bolešću, poput onih koji su imunokompromitirani, zatim bolesnici s infekcijama dekubitalnog ulkusa ili bolesnici s infekcijom koja je zahtijevala više od 14 dana liječenja (primjerice, nekrotizirajući fasciitis). Uključen je ograničen broj bolesnika s istovremeno prisutnim bolestima poput šećerne bolesti (25,80 %), periferne vaskularne bolesti (10,4 %), ovisnika o intravenskim tvarima (4,0 %) te HIV-pozitivnom infekcijom (1,2 %). Također postoji samo ograničeno iskustvo u liječenju bolesnika s istovremenom bakterijemijom (3,4 %). Stoga je potreban oprez prilikom liječenja ovih bolesnika. Rezultati velikog ispitivanja u bolesnika s infekcijom dijabetičkog stopala pokazali su

da je tigeciklin bio manje učinkovit od terapije s kojom je uspoređivan, zbog toga se tigeciklin ne preporučuje za primjenu kod takvih bolesnika (vidjeti dio 4.1).

U kliničkim ispitivanjima s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama (engl. *complicated intra-abdominal infections*, cIAI), najčešći oblik infekcije u bolesnika koji su liječeni tigeciklinom bio je komplicirani apendicitis (50,3 %), a potom slijede ostale rjeđe prijavljene dijagnoze poput kompliciranog kolecistitisa (9,6 %), perforacije crijeva (9,6 %), intraabdominalnog apscesa (8,7 %), perforacije želučanog ili duodenalnog ulkusa (8,3 %), peritonitis (6,2 %) i komplicirani divertikulitis (6,0 %). Među ovim bolesnicima, 77,8 % je imalo kirurški verificirani peritonitis. Uključen je ograničen broj bolesnika s teškom osnovnom bolešću, poput imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s APACHE II bodovima > 15 (3,3 %) ili kirurški verificiranim višestrukim intraabdominalnim apscesima (11,4 %). Također postoji ograničeno iskustvo u liječenju bolesnika s istovremenom bakterijemijom (5,6 %). Stoga je potreban oprez prilikom liječenja ovih bolesnika.

Nužan je oprez prilikom primjene kombinacije antibiotika u svim slučajevima u kojima se tigeciklin daje teškim bolesnicima s cIAI-ovima, koje su posljedica klinički verificirane perforacije crijeva ili bolesnicima s početnom sepsom ili septičkim šokom (vidjeti dio 4.8).

Djelovanje kolestaze na farmakokinetiku tigeciklina nije u cijelosti utvrđeno. Izlučivanje putem žuči odgovorno je za oko 50 % ukupnog izlučivanja tigeciklina. Stoga su potrebne česte kontrole u bolesnika sa simptomima i znakovima kolestaze.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova opisan je pseudomembranozni kolitis, koji prema težini može varirati od blagog do opasnog po život. Stoga je ovu dijagnozu nužno uzeti u obzir u bolesnika koji se javljaju zbog proljeva tijekom ili neposredno nakon primjene bilo kojeg antibakterijskog lijeka (vidjeti dio 4.8).

Primjena tigeciklina može dovesti do pretjeranog rasta mikroorganizama koji nisu osjetljivi na ovaj lijek, uključujući gljivice. Bolesnike je za vrijeme terapije potrebno pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Rezultati ispitivanja tigeciklina na štakorima pokazali su promjenu boje kostiju. Tigeciklin može biti povezan s trajnom promjenom boje zuba kod ljudi, ukoliko se primjenjuje u razdoblju razvoja zuba (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo s upotrebom tigeciklina za liječenje infekcija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina i starijih vrlo je ograničeno (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Posljedično, primjenu kod djece treba ograničiti na kliničke situacije u kojima nema dostupne alternativne antibakterijske terapije.

Mučnina i povraćanje vrlo su česte nuspojave u djece i odraslih (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pripaziti na moguću dehidraciju. Tigeciklin treba po mogućnosti primjenjivati u infuziji trajanja 60 minuta u pedijatrijskih bolesnika.

Bol u abdomenu često je prijavljivana u djece i u odraslih. Bol u abdomenu može indicirati pankreatitits. Ako dođe do pankreatitisa, liječenje tigeciklinom mora se prekinuti.

Testovi funkcije jetre, koagulacijski parametri, hematološki parametri, amilaza i lipaza trebaju se pratiti prije početka liječenja tigeciklinom i redovito tijekom trajanja liječenja.

Tygacil se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 8 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini i zato što tigeciklin može biti povezan s trajnom promjenom boje zuba (vidjeti dio 4.8).

Informacije o pomoćnoj tvari

Tygacil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml otopine. Bolesnicima na prehrani s niskim udjelom natrija može se napomenuti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istovremena primjena tigeciklina i varfarina (jednokratna doza od 25 mg) kod zdravih ispitanika dovela je do smanjenja klirensa R-varfarina za 40 %, a S-varfarina za 23 % te porasta AUC-a R-varfarina za 68 % odnosno S-varfarina za 29 %. Mehanizam ove interakcije još nije razjašnjen. Dostupni podaci ne upućuju na to da bi ova interakcija mogla dovesti do značajnih promjena INR-a. Međutim, budući da tigeciklin može produžiti kako protrombinsko vrijeme (PV), tako i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), potrebna je česta kontrola relevantnih koagulacijskih testova u slučaju istovremene primjene tigeciklina i antikoagulansa (vidjeti dio 4.4). Varfarin nije utjecao na farmakokinetički profil tigeciklina.

Metabolizam tigeciklina nije opsežan. Stoga se ne očekuje značajniji utjecaj djelatnih tvari koje inhibiraju ili induciraju aktivnost izoenzima CYP450 na klirens tigeciklina. Tigeciklin nije niti kompetitivni niti ireverzibilni inhibitor enzima CYP450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2).

Tigeciklin primijenjen u zdravih odraslih ispitanika u preporučenoj dozi nije utjecao na brzinu ili opseg apsorpcije ili klirens digoksina (0,5 mg, te potom 0,25 mg dnevno). Digoksin nije utjecao na farmakokinetički profil tigeciklina. Stoga nije potrebna prilagodba doze u slučaju istovremene primjene tigeciklina i digoksina.

Istovremena primjena antibiotika s peroralnim kontraceptivima može umanjiti djelotvornost peroralnih kontraceptiva.

Istodobna primjena tigeciklina i inhibitora kalcineurina, kao što su takrolimus ili ciklosporin, može dovesti do povećanja najnižih koncentracija inhibitora kalcineurina u serumu. Stoga je potrebno pratiti koncentracije inhibitora kalcineurina u serumu tijekom liječenja tigeciklinom kako bi se izbjegla toksičnost lijeka.

Na temelju *in vitro* studija tigeciklin je P-gp supstrat. Istovremena primjena P-gp inhibitora (npr. ketokonazola ili ciklosporina) ili P-gp induktora (npr. rifampicina) mogu imati utjecaj na farmakokinetički učinak tigeciklina (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tigeciklina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kao što je poznato za tetraciklinsku skupinu antibiotika, i tigeciklin može prouzročiti trajna oštećenja zuba (promjena boje i oštećenje cakline), usporiti proces osifikacije kod fetusa koji su bili *in utero* izloženi tijekom druge polovice trudnoće, kao i u djece mlađe od osam godina uslijed nakupljanja u tkivima s velikom pregradnjom kalcija i stvaranja kompleksa kelata kalcija (vidjeti dio 4.4). Tigeciklin se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tigeciklinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tigeciklin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se tigeciklin/metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti

liječenje/suzdržati se od liječenja tigeciklinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu ispitani učinci tigeciklina na plodnost ljudi. Neklinička ispitivanja provedena s tigeciklinom u štakora ne ukazuju na štetne učinke s obzirom na plodnost ili sposobnost reprodukcije. U ženki štakora nije bilo s djelatnom tvari povezanih učinaka na jajnike niti spolne cikluse pri izloženosti dozama do 4,7 puta većima od dnevne doze za ljude na temelju AUC-a (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Može se javiti omaglica, koja može utjecati na upravljanje vozilima i rad sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni broj bolesnika s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva i kompliciranim intraabdominalnim infekcijama liječenih tigeciklinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 i 4 iznosio je 2393.

U kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave povezane s lijekom bile su mučnina (21 %) i povraćanje (13 %), koje su se obično javljale rano (1.- 2. dan liječenja) i općenito su bile blage do umjereno teške.

Niže su tablično prikazane nuspojave zabilježene uz primjenu tigeciklina u kliničkim ispitivanjima i prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često ≥ 1/10**	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
Infekcije i infestacije		sepsa / septički šok, pneumonija, apsces, infekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), produženo protrombinsko vrijeme (PV)	trombocitopenija, povećan međunarodni normalizirani omjer (INR)	hipofibrinogene-mija	
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktičke/ anafilaktoidne reakcije* (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipoglikemija, hipoproteinemija			

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često ≥ 1/10**	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
Poremećaji živčanog sustava		omaglica			
Krvožilni poremećaji		flebitis	tromboflebitis		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, proljev	bol u trbuhu, dispepsija, anoreksija	akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) u serumu, povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	žutica, ozljeda jetre, uglavnom kolestatska		zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip			teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		poremećeno zacjeljivanje, reakcija na mjestu injiciranja, glavobolja	upala na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, flebitis na mjestu injiciranja		
Pretrage		povećana razina amilaze u serumu, povećana razina dušika u krvi (BUN)			
*Nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet					

Opis odabranih nuspojava

Učinak skupine antibiotika

Pseudomembranozni kolitis koji može varirati po težini od blagog do opasnog za život (vidjeti dio 4.4).

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice (vidjeti dio 4.4).

Učinak tetraciklinske skupine antibiotika

Glicilciklinska skupina antibiotika je strukturno slična tetraciklinskoj skupini antibiotika. Nuspojave tetraciklinske skupine antibiotika mogu uključivati fotosenzibilnost, pseudotumor velikog mozga, pankreatitis i antianaboličko djelovanje koje vodi do povišenog BUN-a, azotemije, acidoze i hiperfosfatemije (vidjeti dio 4.4), kao i fiksnu erupciju uzrokovanu lijekom.

Ako se tigeciklin primjenjuje tijekom razdoblja razvoja zubi njegovo djelovanje može biti povezano s trajnom promjenom boje zubi (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima faze 3 i 4 kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva i kompliciranih intraabdominalnih infekcija, nuspojave povezane s infekcijom bile su češće zabilježene u ispitanika koji su primali tigeciklin (7,1 %) u odnosu na bolesnike koji su primali usporedne lijekove (5,3 %). Opažena je značajna razlika u sepsi/septičkom šoku s tigeciklinom (2,2 %) u odnosu na usporedne lijekove (1,1 %).

Poremećaji AST-a i ALT-a u bolesnika koji su primali tigeciklin češće su zabilježeni u razdoblju nakon terapije za razliku od bolesnika koji su primali usporedni lijek kod kojih su bili češći za vrijeme terapije.

U svim ispitivanjima faze 3 i 4 (kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva i kompliciranih intraabdominalnih infekcija), smrt je nastupila u 2,4 % (54/2216) bolesnika koji su primali tigeciklin i 1,7 % (37/2206) bolesnika koji su primali aktivne usporedne lijekove.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni podaci iz dva farmakokinetička ispitivanja (vidjeti dio 5.2). U tim ispitivanjima nisu opažena nova ili neočekivana pitanja u vezi sa sigurnošću primjene tigeciklina.

U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju s jednom postupno rastućom dozom, sigurnost tigeciklina ispitivana je u 25 djece u dobi od 8 do 16 godina koja su se nedavno oporavila od infekcija. Profil štetnog djelovanja tigeciklina u tih 25 ispitanika općenito je bio dosljedan profilu odraslih.

Sigurnost tigeciklina također je ispitivana u otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju s više postupno rastućih doza u 58 djece u dobi od 8 do 11 godina s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva (n = 15), kompliciranim intraabdominalnim infekcijama (n = 24) ili upalom pluća zadobivenom u socijalnim kontaktima (n = 19). Profil nuspojava tigeciklina u tih 58 ispitanika općenito je bio dosljedan profilu odraslih, uz mučninu (48,3 %), povraćanje (46,6 %) i povećane lipaze u serumu (6,9 %) kao iznimke koje su učestalije primijećene u djece nego u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni specifični podaci o liječenju predoziranja. Intravenska primjena tigeciklina u zdravih dobrovoljaca u jednokratnoj dozi od 300 mg tijekom 60 minuta dovela je do povećane incidencije mučnine i povraćanja. Hemodijalizom se ne uklanjaju značajne količine tigeciklina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, tetraciklini,
ATK oznaka: J01AA12.

Mehanizam djelovanja

Tigeciklin, glicilciklinski antibiotik, inhibira translaciju proteina u bakterijama tako što se veže na ribosomsku podjedinicu 30S i blokira ulazak molekula amino-acil-tRNA na mjesto A na ribosomu. Na taj se način sprječava ugradnja ostataka aminokiselina u peptidne lance koji se produljuju.

Općenito se tigeciklin smatra bakteriostatskim antibiotikom. Pri koncentraciji 4 puta većoj od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) tigeciklina, opaženo je smanjenje za 2-log broja kolonija *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Mehanizam rezistencije

Tigeciklin može nadvladati dva glavna mehanizma rezistencije kod tetraciklina, ribosomsku zaštitu i efluks. Pokazalo se da kod *Enterobacterales* postoji križna rezistencija u izolata rezistentnih na tigeciklin i minociklin zbog efluks-pumpi rezistencije na više lijekova (engl. m*ulti-drug resistance*, MDR). Ne postoji ciljno utemeljena križna rezistencija između tigeciklina i većine skupina antibiotika.

Tigeciklin je osjetljiv na kromosomski kodirane efluks pumpe za više lijekova u *Proteeae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Uzročnici iz obitelji *Proteeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. i *Morganella* spp.) općenito su manje osjetljivi na tigeciklin od ostalih članova skupine *Enterobacterales.* Smanjena osjetljivost u obje se skupine pripisuje pretjeranoj ekspresiji nespecifične AcrAB efluks pumpe za više lijekova. Smanjena osjetljivost bakterije *Acinetobacter baumannii* pripisuje se pretjeranoj ekspresiji AdeABC efluks pumpe.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

U *in vitro* ispitivanjima rijetko je opažen antagonizam između tigeciklina i ostalih često primjenjivanih skupina antibiotika.

Granične vrijednosti

Europska komisija za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) utvrdila je sljedeće granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK):

Granične vrijednosti prema EUCAST-u		
Patogen	Granična vrijednost minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	≤ S (osjetljiv (engl. *susceptible*))	**> R (otporan (engl. *resistant*))**
Enterobacterales: *Escherichia coli* i *Citrobacter koseri*: (†)	≤ 0,5	> 0,5
Staphylococcus spp.	≤ 0,5	> 0,5
Enterococcus spp.	≤ 0,25	> 0,25
Skupine A, B, C i G roda *Streptococcus*	≤ 0,125	> 0,125

(†)Kod drugih članova skupine *Enterobacterales* aktivnost tigeciklina varira od nedovoljne za sojeve *Proteus* spp.*, Morganella morganii i Providencia* spp. do varijabilne za ostale vrste.

Za anaerobne bakterije postoje klinički dokazi o djelotvornosti kod polimikrobnih intraabdominalnih infekcija, ali nema korelacije između vrijednosti MIK-a, podataka o PK/PD i kliničkog ishoda. Stoga nije moguće navesti graničnu vrijednost osjetljivosti. Treba napomenuti da je distribucija MIK-a za organizme rodova *Bacteroides* i *Clostridioides* široka i može uključivati vrijednosti veće od 2 mg/l tigeciklina.

Iskustvo s kliničkom djelotvornošću tigeciklina na enterokoke je ograničeno. Međutim, u kliničkim je ispitivanjima dokazano da polimikrobne intraabdominalne infekcije odgovaraju na liječenje tigeciklinom.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može se razlikovati s obzirom na zemljopisni položaj i vrijeme, te su stoga poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebice ukoliko se radi o liječenju teških infekcija. Po potrebi je nužno potražiti savjet stručnjaka u slučaju da je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist od lijeka barem kod jednog tipa infekcija upitna.

Uzročnik
Često osjetljive vrste
Gram-pozitivni aerobi *Enterococcus* spp. † *Staphylococcus aureus** *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus anginosus* skupina* (uključuje *S. anginosus, S. intermedius i S. constellatus*) *Streptococcus pyogenes** Skupina viridans streptokoka Gram-negativni aerobi *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** Anaerobi *Clostridium perfringens*† *Peptostreptococcus* spp. † *Prevotella* spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Gram-negativni aerobi *Acinetobacter baumannii* *Burkholderia cepacia* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca** *Klebsiella pneumoniae** *Stenotrophomonas maltophilia* Anaerobi *Bacteroides fragilis* skupina †
Prirođeno rezistentni organizmi
Gram-negativni aerobi

Uzročnik
Morganella morganii *Proteus* spp. *Providencia* spp. *Serratia marcescens* *Pseudomonas aeruginosa*

*označava vrstu za koju se smatra da je aktivnost zadovoljavajuće dokazana u kliničkim ispitivanjima.
† vidjeti gore dio 5.1, *Granične vrijednosti*.

Elektrofiziologija srca

U randomiziranom, placebom i aktivnim lijekom kontroliranom, temeljitom ispitivanju QTc-intervala, s četiri skupine ispitanika i križnom zamjenom skupina, provedenom u 46 zdravih ispitanika, jednokratna intravenska doza tigeciklina od 50 mg ili 200 mg nije imala značajni učinak na QTc-interval.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom ispitivanju s više postupno rastućih doza, 39 djece u dobi od 8 do 11 godina s cIAI-om ili cSSTI-om dobili su tigeciklin (0,75, 1 ili 1,25 mg/kg). Svi bolesnici primili su tigeciklin u venu najmanje 3 uzastopna dana do najviše 14 uzastopnih dana, uz opciju prelaska na oralni antibiotik četvrtog dana ili nakon četvrtog dana.

Kliničko izlječenje procijenjeno je između 10 i 21 dana nakon primjene posljednje doze terapije. Sažetak kliničkog odgovora u rezultatima izmijenjene populacije s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat*, mITT) prikazan je u sljedećoj tablici.

Kliničko izlječenje, populacija mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indikacija	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Ukupno	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Podaci o djelotvornosti navedeni gore trebaju se promatrati s oprezom jer su u ovom ispitivanju dopušteni istodobni antibiotici. Uz to, treba uzeti u obzir i mali broj bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tigeciklin se primjenjuje intravenski i stoga je bioraspoloživost 100 %-tna.

Distribucija

In vitro vezanje tigeciklina na proteine plazme odvija se u rasponu od otprilike 71 % do 89 % pri koncentracijama koje su opažene u kliničkim ispitivanjima (od 0,1 do 1,0 μg/ml). Farmakokinetička ispitivanja na životinjama i ljudima pokazala su da se tigeciklin brzo distribuira u tkiva.
Kod štakora koji su primali jednokratne ili višekratne doze ^{14}C-tigeciklina, radioaktivnost se dobro distribuirala u većinu tkiva, pri čemu je najveća ukupna ekspozicija opažena u koštanoj srži, žlijezdama slinovnicama, štitnjači, slezeni i bubrezima. Kod ljudi je volumen distribucije tigeciklina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio prosječno 500 do 700 l (od 7 do 9 l/kg), što upućuje na to da se tigeciklin opsežno distribuira izvan volumena plazme i koncentrira u tkivima.

Nema dostupnih podataka o tome može li tigeciklin kod ljudi prolaziti kroz krvno-moždanu barijeru. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima u kojima je primjenjivana terapijska shema doziranja od 100 mg, nakon čega slijedi 50 mg svakih 12 sati, C_{max} serumskog tigeciklina u stanju dinamičke

ravnoteže iznosio je 866 ± 233 ng/ml za 30-minutnu infuziju, odnosno 634 ± 97 ng/ml za 60-minutne infuzije. $AUC_{0\text{-}12h}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformacija

Procjenjuje se da se prosječno manje od 20 % tigeciklina metabolizira prije izlučivanja. Nakon primjene ^{14}C-tigeciklina kod zdravih muških dobrovoljaca pokazalo se da je nepromijenjeni tigeciklin predstavljao glavninu ^{14}C-označenog materijala koji se mogao naći u urinu i stolici, ali bili su prisutni i glukuronid, N-acetilski metabolit, kao i epimer tigeciklina.

In vitro ispitivanja s ljudskim jetrenim mikrosomima upućuju na to da tigeciklin ne inhibira metabolizam posredovan bilo kojim od sljedećih 6 izooblika citokroma P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 kompetitivnom inhibicijom. Dodatno, tigeciklin ne pokazuje ovisnost o NADPH pri inhibiranju CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A, što ukazuje na nepostojanje mehanizmom utemeljene inhibicije tih CYP enzima.

Eliminacija

Ukupna radioaktivnost koju je moguće pronaći u stolici i urinu nakon primjene ^{14}C-tigeciklina pokazuje da se 59 % doze eliminira izlučivanjem putem žuči/stolice, dok se 33 % izlučuje u urinu. Općenito, primarni put eliminacije tigeciklina jest izlučivanje nepromijenjenog tigeciklina putem žuči. Glukuronidacija i izlučivanje nepromijenjenog tigeciklina putem bubrega predstavljaju sekundarne puteve.

Ukupni klirens tigeciklina nakon intravenske infuzije iznosi 24 l/h. Bubrežni klirens iznosi otprilike 13 % ukupnog klirensa. Tigeciklin pokazuje poliekspоnencijsku eliminaciju iz seruma sa srednjim poluvijekom eliminacije nakon višekratnog doziranja od 42 sata, premda postoje velike interindividualne varijacije.

In vitro ispitivanja koristeći Caco-2 stanice ukazuju da tigeciklin ne inhibira protok digoksina, sugerirajući da tigeciklin nije P-glikoproteinski (P-gp) inhibitor. Ta *in vitro* informacija je konzistentna s izostankom učinka tigeciklina na klirens digoksina, zabilježenog u *in vivo* studiji interakcije opisanoj u tekstu gore (vidjeti dio 4.5).

Temeljem podataka dobivenim *in vitro* ispitivanjem stanične linije s prekomjerno izraženim P-gp, tigeciklin je P-gp supstrat. Potencijalni doprinos transporta posredovanog P-gp-om na *in vivo* raspoloživost tigeciklina nije poznat. Istovremena primjena P-gp inhibitora (npr. ketokonazol ili ciklosporin) ili P-gp induktora (npr. rifampicin) mogu djelovati na farmakokinetiku tigeciklina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetička raspoloživost tigeciklina nakon jednokratnog doziranja nije bila promijenjena u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, sistemski klirens tigeciklina bio je smanjen za 25 %, odnosno 55 %, a poluvijek tigeciklina bio je produžen za 23 %, odnosno 43 % u bolesnika sa srednje teškim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B, odnosno C) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetička raspoloživost tigeciklina nakon jednokratnog doziranja nije bila promijenjena u bolesnika s insuficijencijom funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, n = 6). U slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega, AUC je bio 30 % veći nego kod ispitanika s urednom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe
Općenito nisu opažene razlike u farmakokinetici između zdravih starijih ispitanika i mlađih ispitanika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika tigeciklina ispitana je u dva ispitivanja. Prvo ispitivanje uključivalo je djecu u dobi od 8 do 16 godina (n = 24), koja su primila jednu dozu tigeciklina (0,5, 1, ili 2 mg/kg, do maksimalne doze od 50 mg, 100 mg i 150 mg) primijenjenu intravenski kroz 30 minuta. Drugo ispitivanje provedeno je u djece u dobi od 8 do 11 godina, koja su primala višekratne doze tigeciklina (0,75, 1 ili 1,25 mg/kg do maksimalne doze od 50 mg) svakih 12 sati primijenjene intravenski kroz 30 minuta. U ovim ispitivanjima nije primijenjena udarna doza. Farmakokinetički parametri sažeti su u tablici dolje.

Srednje vrijednosti ± SD Cmax i AUC tigeciklina u djece pri dozi normaliziranoj do 1 mg/kg			
Dob (godina)	N	Cmax (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Jedna doza			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 – 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Višekratna doza			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* jedna doza $AUC_{0-\infty}$,, višekratna doza AUC_{0-12h}			

Ciljni AUC_{0-12h} u odraslih nakon preporučene udarne doze od 100 mg te potom 50 mg svakih 12 sati iznosio je približno 2500 ng•h/ml.

Populacijska farmakokinetička analiza u oba ispitivanja utvrdila je da je tjelesna težina kovarijanta klirensa tigeciklina u djece u dobi od 8 godina i starijih. Režim doziranja od 1,2 mg/kg tigeciklina svakih 12 sati (do maksimalne doze od 50 mg svakih 12 sati) za djecu u dobi od 8 do < 12 i od 50 mg svakih 12 sati za adolescente u dobi od 12 do < 18 najvjerojatnije će rezultirati izloženostima usporedivim s uočenima u odraslih liječenih odobrenim režimom doza.

Veće vrijednosti Cmax nego u odraslih bolesnika primijećene su u nekoliko djece u tim ispitivanjima. Zbog toga je potrebno obratiti pozornost na brzinu infuzije tigeciklina u djece i odraslih.

Spol
Ne postoje klinički relevantne razlike u klirensu tigeciklina između muškaraca i žena. Procjenjuje se da je AUC 20 % veći kod žena nego kod muškaraca.

Rasa
Nema razlika u klirensu tigeciklina koje se temelje na rasi.

Tjelesna težina
Klirens, klirens normaliziran s obzirom na težinu i AUC nisu bili bitno različiti među bolesnicima s različitom tjelesnom težinom, uključujući i one s tjelesnom težinom ≥ 125 kg. AUC je bio 24 % niži u bolesnika tjelesne težine ≥ 125 kg. Nema podataka o bolesnicima s tjelesnom težinom od 140 kg i više.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti nakon višekratnog doziranja u štakora i pasa opaženi su limfoidna deplecija/atrofija limfnih čvorova, slezene i timusa, smanjeni broj eritrocita, retikulocita, leukocita i trombocita, povezani s hipocelularnošću koštane srži, kao i štetni učinci na bubrege i gastrointestinalni trakt, u slučaju izloženosti tigeciklinu u dozama koje su bile 8 odnosno 10 puta veće od dnevne doze kod ljudi, na temelju AUC kod štakora odnosno pasa. Navedene promjene su se pokazale reverzibilnima nakon dva tjedna davanja.

Promjena boje kostiju opažena je kod štakora, no nije bila reverzibilna nakon dva tjedna doziranja.

Rezultati ispitivanja na životinjama upućuju na to da tigeciklin prolazi kroz posteljicu i može se naći u fetalnim tkivima. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s tigeciklinom opažena je smanjena masa fetusa u štakora i kunića (s povezanom odgođenom osifikacijom). Tigeciklin nije bio teratogen za štakore ili kuniće. Tigeciklin nije utjecao na parenje ni plodnost štakora pri izloženosti dozama do 4,7

puta većima od dnevne doze za ljude na temelju AUC-a. U ženki štakora nije bilo s lijekom povezanih učinaka na jajnike niti spolne cikluse, pri izloženosti dozama do 4,7 puta većima od dnevne doze za ljude na temelju AUC-a.

Rezultati ispitivanja na životinjama u kojima je korišten ^{14}C-označen tigeciklin upućuju na to da se tigeciklin brzo izlučuje putem mlijeka štakorica tijekom laktacije. U skladu s ograničenom oralnom bioraspoloživošću tigeciklina, sistemska izloženost tigeciklinu štenadi koja se hrani mlijekom vrlo je mala ili nikakva.

Doživotna ispitivanja na životinjama s ciljem procjene karcinogenog potencijala tigeciklina nisu provedena, ali su kratkoročna ispitivanja genotoksičnosti tigeciklina bila negativna.

Bolusna intravenska primjena tigeciklina u ispitivanjima na životinjama povezana je s histaminskom reakcijom. Navedeni učinci opaženi su prilikom izloženosti dozama koje su bile 14 odnosno 3 puta veće od dnevne doze za ljude, na temelju AUC-a kod štakora odnosno pasa. Nisu opaženi dokazi o fotosenzibilnosti kod štakora nakon primjene tigeciklina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kloridna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Sljedeće djelatne tvari ne smiju se primjenjivati kroz istu infuzijsku Y-liniju istovremeno s tigeciklinom: amfotericin B, amfotericin B lipidni kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol i intravenske otopine koje mogu povisiti pH iznad 7.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon pripreme i razrjeđivanja u vrećici ili drugom prikladnom spremniku za infuziju (npr. staklenoj boci), tigeciklin treba odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od prozirnog stakla tipa 1 od 5 ml, sa sivim čepovima od butil gume i aluminijskim kapicama. Tygacil se isporučuje u pakiranju od deset bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora pripremiti s 5,3 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %-tna otopina) ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5 %) ili otopinom Ringerovog laktata kako bi se postigla koncentracija tigeciklina od 10 mg/ml. Bočicu treba nježno vrtjeti sve dok se lijek ne otopi. Nakon toga se odmah iz bočice

mora izvući 5 ml pripremljene otopine i dodati u vrećicu za intravensku infuziju od 100 ml ili neki drugi prikladni infuzijski spremnik (npr. staklenu bocu).

Za dozu od 100 mg, pripremite dvije bočice u infuzijskoj vrećici od 100 ml ili nekom drugom prikladnom infuzijskom spremniku (npr. staklenoj boci). Napomena: Bočica sadrži višak od 6 %. Stoga 5 ml pripremljene otopine odgovara 50 mg djelatne tvari. Pripremljena otopina trebala bi biti žute do narančaste boje; ukoliko to nije slučaj, otopinu treba odbaciti. Parenteralne lijekove treba, prije primjene, vizualno pregledati da ne sadrže čestice ili da nisu promijenili boju (npr. zeleno ili crno).

Tigeciklin se mora primjenjivati intravenski kroz zasebnu liniju ili Y-liniju. Ukoliko se koristi ista intravenska linija za sekvencijalnu infuziju nekoliko djelatnih tvari, liniju je potrebno isprati prije i poslije infuzije tigeciklina bilo otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5 %). Infuzijska otopina koja se primjenjuje treba biti kompatibilna s tigeciklinom i drugim lijekovima koji se daju u zajedničkoj liniji (vidjeti dio 6.2).

Ovaj je lijek namijenjen za jednokratnu primjenu; neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kompatibilne intravenske otopine uključuju: otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), otopinu glukoze 50 mg/ml (5 %) i otopinu Ringerovog laktata.

U slučaju primjene kroz Y-liniju, dokazana je kompatibilnost tigeciklina razrijeđenog u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida sa sljedećim lijekovima ili otapalima: amikacin, dobutamin, dopaminklorid, gentamicin, haloperidol, otopina Ringerovog laktata, lidokainklorid, metoklopramid, morfin, norepinefrin, piperacilin/tazobaktam (EDTA formulacija), kalijev klorid, propofol, ranitidinklorid, teofilin i tobramicin.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/336/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu/.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tygacil 50 mg prašak za otopinu za infuziju
tigeciklin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 mg tigeciklina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Svaka bočica sadrži laktozu hidrat. pH se podešava kloridnom kiselinom te, ako je potrebno, natrijevim hidroksidom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za smjernice oko pripreme i razrjeđivanja.
Za intravensku primjenu nakon pripreme i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/336/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tygacil 50 mg prašak za infuziju
tigeciklin
Samo za i.v. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tygacil 50 mg prašak za otopinu za infuziju
tigeciklin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tygacil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tygacil
3. Kako primjenjivati Tygacil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tygacil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tygacil i za što se koristi

Tygacil je antibiotik iz glicilciklinske skupine koji djeluje tako da zaustavlja rast bakterija koje uzrokuju infekcije.

Vaš liječnik je Vama ili Vašem djetetu propisao Tygacil zato što Vi ili Vaše dijete koje ima najmanje 8 godina imate jednu od sljedećih vrsta ozbiljnih infekcija:

- kompliciranu infekciju kože i mekih tkiva (tkiva ispod kože), ne uključujući infekcije dijabetičkog stopala
- kompliciranu infekciju u trbuhu.

Tygacil se primjenjuje samo kada liječnik smatra da drugi antibiotici nisu prikladni.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tygacil

Nemojte primjenjivati Tygacil
- ako ste alergični na tigeciklin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ukoliko ste alergični na tetraciklinsku skupinu antibiotika (npr. minociklin, doksiciklin, itd.), možete biti alergični i na tigeciklin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tygacil:
- Ako imate ranu koja slabo ili sporo zacjeljuje.
- Ako imate proljev prije primanja Tygacila. Ukoliko dobijete proljev za vrijeme ili nakon liječenja, odmah o tome obavijestite liječnika. Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva prije nego što se posavjetujete s liječnikom.
- Ako ste prethodno imali bilo kakve nuspojave zbog antibiotika koji pripadaju skupini tetraciklina (npr. preosjetljivost kože na sunce, promjena boje zuba koji rastu, upala gušterače ili promjena nekih laboratorijskih nalaza kojima se određuje kako se zgrušava Vaša krv).
- Ako imate ili ste prethodno imali probleme s jetrom. Ovisno o stanju Vaše jetre, liječnik može smanjiti dozu kako bi se izbjegle moguće nuspojave.

- Ako imate blokadu žučovoda (kolestaza).
- Ako patite od poremećaja krvarenja ili uzimate lijekove protiv zgrušavanja krvi jer ovaj lijek može ometati zgrušavanje krvi.

Tijekom liječenja Tygacilom:
- Ako razvijete simptome alergijske reakcije, o tome odmah obavijestite liječnika.
- Odmah obavijestite liječnika ako razvijete jaku bol u trbuhu, mučninu i povraćanje. To mogu biti simptomi akutnog pankreatitisa (upale gušterače koja može dovesti do snažne boli u trbuhu, mučnine i povraćanja).
- Kod nekih ozbiljnih infekcija liječnik može razmotriti primjenu Tygacila u kombinaciji s drugim antibioticima.
- Liječnik će pažljivo pratiti hoćete li dobiti druge bakterijske infekcije. Ako razvijete drugu bakterijsku infekciju, liječnik će Vam možda propisati drugi antibiotik usmjeren na tu vrstu infekcije.
- Premda se antibiotici poput Tygacila koriste protiv određenih bakterija, druge vrste bakterija i gljivice mogu nastaviti rasti. To se naziva pretjeranim rastom tih mikroorganizama. Liječnik će Vas pažljivo nadzirati kako bi uočio moguće infekcije i po potrebi započeo s liječenjem.

Djeca
Tygacil se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 8 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini i jer može dovesti do trajnog oštećenja zuba, poput mrlja na zubima u razvoju.

Drugi lijekovi i Tygacil
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Tygacil može produžiti vrijednosti određenih pretraga kojima se određuje stupanj zgrušavanja Vaše krvi. Važno je da liječnika obavijestite ukoliko uzimate lijekove protiv pretjeranog zgrušavanja krvi (pod nazivom antikoagulansi). U tom će Vas slučaju liječnik češće kontrolirati.

Tygacil može ometati učinak kontracepcijske tablete (tablete protiv začeća). Razgovarajte s liječnikom o potrebi za dodatnom kontracepcijskom metodom za vrijeme uzimanja Tygacila.

Tygacil može povećati učinak lijekova koji se koriste za potiskivanje imunološkog sustava (poput takrolimusa ili ciklosporina). Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate ove lijekove kako bi Vas mogao češće kontrolirati.

Trudnoća i dojenje
Tygacil može oštetiti plod. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete Tygacil.

Nije poznato izlučuje li se Tygacil u majčino mlijeko kod ljudi. Upitajte za savjet liječnika prije nego što ćete dojiti Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima
Tygacil može uzrokovati nuspojave poput omaglice. To može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Tygacil sadrži natrij
Tygacil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml otopine, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Tygacil

Tygacil će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra.

Preporučena početna doza u odraslih iznosi 100 mg, nakon čega slijedi 50 mg svakih 12 sati. Ova se doza primjenjuje intravenski (putem vene izravno u Vaš krvotok) tijekom razdoblja od 30 do 60 minuta.
Preporučena doza u djece u dobi od 8 do < 12 godina je 1,2 mg/kg koja se daje svakih 12 sati u venu u najvećoj dozi od 50 mg svakih 12 sati.

Preporučena doza u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina je 50 mg koja se daje svakih 12 sati.

Kura liječenja obično traje 5 do 14 dana. Liječnik će odlučiti o tome koliko ćete se dugo liječiti.

Ako primite više Tygacila nego što ste trebali
Ako Vas brine to da ste možda primili previše Tygacila, odmah razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ako ste propustili dozu Tygacila
Ako Vas brine to da ste možda propustili dozu, odmah razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pri primjeni većine antibiotika, uključujući i Tygacil, može nastati pseudomembranozni kolitis. On uključuje težak, uporan ili krvavi proljev udružen s bolovima u trbuhu ili vrućicom, što može biti znak ozbiljne upale crijeva do koje može doći za vrijeme ili poslije Vašeg liječenja.

Vrlo česte nuspojave su (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- mučnina, povraćanje, proljev.

Česte nuspojave su (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- apsces (nakupina gnoja), infekcije
- laboratorijske vrijednosti koje upućuju na smanjenu sposobnost stvaranja krvnih ugrušaka
- omaglica
- nadraženost vene na mjestu injekcije, uključujući bol, upalu, oteklinu i ugruške
- bol u trbuhu, dispepsija (bol u želucu i probavne smetnje), anoreksija (gubitak apetita)
- porast jetrenih enzima, hiperbilirubinemija (višak žučnog pigmenta u krvi)
- pruritus (svrbež), osip
- slabo ili sporo zacjeljivanje rana
- glavobolja
- porast amilaze, enzima koji se nalazi u žlijezdama slinovnicama i gušterači, porast dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN)
- upala pluća
- niska razina šećera u krvi
- sepsa (teška infekcija tijela i krvotoka) / septički šok (ozbiljno medicinsko stanje koje može dovesti do zatajenja više organa i smrti uslijed sepse)
- reakcije na mjestu primjene injekcije (bol, crvenilo, upala)
- niska razina proteina u krvi.

Manje česte nuspojave su (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- akutni pankreatitis (upala gušterače koja može rezultirati jakim bolom u trbuhu, mučninom, i povraćanjem)
- žutica (žutilo kože), upala jetre
- niska razina krvnih pločica u krvi (koja može dovesti do povećane sklonosti krvarenju i modricama/hematomima).

Rijetke nuspojave su (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- niske razine fibrinogena u krvi (protein koji sudjeluje u zgrušavanju krvi).

Nuspojave nepoznate učestalosti su (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (mogu varirati od blagih do teških, uključujući iznenadne generalizirane alergijske reakcije koje mogu dovesti do životno ugrožavajućeg šoka [tj. poteškoće pri disanju, pad krvnog tlaka, ubrzani puls]).
- zatajenje jetre
- kožni osip, koji može dovesti do izrazitog stvaranja mjehurića i ljuštenja kože (Stevens-Johnsonov sindrom).

Tigeciklin pripada tetraciklinskoj skupini antibiotika i može uzrokovati slične nuspojave. Te nuspojave mogu uključivati: fiksnu erupciju uzrokovanu lijekom (može izgledati kao okrugle ili ovalne mrlje crvenila i oticanje kože, pojava mjehurića (koprivnjača) i svrbež).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tygacil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvanje nakon pripreme

Nakon što se prašak otopi i pripremljena otopina razrijedi, spremna je za primjenu i potrebno ju je odmah primijeniti.

Otopina Tygacila nakon otapanja treba biti žute do narančaste boje; ukoliko to nije slučaj, otopinu treba baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tygacil sadrži

Djelatna tvar je tigeciklin. Jedna bočica sadrži 50 mg tigeciklina.

Pomoćne tvari su laktoza hidrat, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

Kako Tygacil izgleda i sadržaj pakiranja

Tygacil je dostupan kao prašak za otopinu za infuziju u bočici i prije razrjeđivanja izgleda kao narančasti prašak ili kolačić. Bočice se isporučuju bolnici u pakiranju od deset komada. Prašak se mora promiješati u bočici s malom količinom otopine. Bočicu treba nježno vrtjeti sve dok se lijek ne otopi. Nakon toga je potrebno odmah izvući otopinu iz bočice i dodati u intravensku vrećicu od 100 ml ili neki drugi prikladni spremnik za infuziju u bolnici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač
Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел:: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel:+44 (0) 1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvijā
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu/

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za upotrebu i rukovanje (vidjeti također **3. Kako primjenjivati Tygacil** u ovoj uputi)

Prašak se mora pripremiti s 5,3 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%-tnom otopinom), otopinom glukoze 50 mg/ml (5%) ili otopinom Ringerovog laktata, kako bi se postigla koncentracija tigeciklina od 10 mg/ml. Bočicu treba nježno vrtjeti sve dok se djelatna tvar ne otopi. Nakon toga se odmah iz bočice mora izvući 5 ml pripremljene otopine i dodati u vrećicu za intravensku infuziju od 100 ml ili neki drugi prikladni infuzijski spremnik (npr. staklenu bocu).

Za dozu od 100 mg, pripremite za primjenu koristeći dvije bočice u infuzijsku vrećicu od 100 ml ili neki drugi prikladni infuzijski spremnik (npr. staklenu bocu).

Napomena: Bočica sadrži višak od 6 %. Stoga 5 ml pripremljene otopine odgovara 50 mg djelatne tvari. Pripremljena otopina trebala bi biti žute do narančaste boje; ukoliko to nije slučaj, otopinu treba odbaciti. Parenteralne lijekove treba, prije primjene, vizualno pregledati da ne sadrže čestice ili da nisu promijenili boju (npr. zeleno ili crno).

Tigeciklin se mora davati intravenski kroz zasebnu liniju ili Y-liniju. Ukoliko se koristi ista intravenska linija za sekvencijalnu infuziju nekoliko djelatnih tvari, liniju je potrebno isprati prije i poslije infuzije tigeciklina, bilo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili s otopinom glukoze 50 mg/ml (5%). Infuzijska otopina koja se primjenjuje treba biti kompatibilna s tigeciklinom i drugim lijekovima koji se daju u zajedničkoj liniji.

Kompatibilne intravenske otopine uključuju: otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%), otopinu glukoze 50 mg/ml (5%) i otopinu Ringerovog laktata.

U slučaju primjene kroz Y-liniju, dokazana je kompatibilnost tigeciklina razrijeđenog u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida sa sljedećim lijekovima ili otapalima: amikacin, dobutamin, dopaminklorid, gentamicin, haloperidol, otopina Ringerovog laktata, lidokainklorid, metoklopramid, morfin, norepinefrin, piperacilin/tazobaktam (EDTA formulacija), kalijev klorid, propofol, ranitidinklorid, teofilin i tobramicin.

Tygacil se ne smije miješati s drugim lijekovima za koje ne postoje podaci o kompatibilnosti.

Nakon pripreme za primjenu i razrjeđivanja u vrećici ili drugom prikladnom spremniku za infuziju (npr. staklenoj boci), tigeciklin treba odmah primijeniti.

Isključivo za jednokratnu primjenu; neupotrijebljena otopina mora se baciti.